

令和 2 年 4 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14757

研究課題名（和文）ポリジェニックモデルによる慢性腎臓病・メタボリックシンドローム関連形質ゲノム解析

研究課題名（英文）Genomic analysis of traits related to metabolic syndrome and chronic kidney disease

研究代表者

ジェルベ オリビエ (Gervais, Olivier)

京都大学・スーパーグローバルコース医学生命系ユニット・特定研究員

研究者番号：10707988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：日本において、CKD及びその発症・進展に深く関連しているMSが国民の重大な健康問題となっている。そのような状況の中、CKD及びMSに関連する形質（例えば、BMIやコレステロールなど）のばらつきはどの程度遺伝によるものなのか、また、関与する遺伝子はないのか、について研究を行う必要がある。本研究では、CKD及びMSに関連する様々な形質において、表現型で見られるばらつきのうち、遺伝に由来するばらつきの割合を推定した。また、最新の解析方法を適用するためのコンピュータープログラムを開発し、形質に影響を与える遺伝子を明らかにした。本研究の成果は国際学術ジャーナルや国際学会で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKDは全国で約1,330万人が罹患しており、慢性腎臓病の発症・進行には生活習慣病や肥満等、MSが深く関連している。このような状況から考えると、CKD及びMSの遺伝性の推定や、関与する遺伝子の同定は非常に重要であり、緊急に対処すべき課題だと考える。本研究により、CKD及びMSに関連する形質を解析することで、遺伝の効果や、日本人の遺伝的な特性が明らかになった。本研究の対象である東日本大震災の被災地住民の健康管理の観点から考えると、遺伝的な要因が強い形質においては家系により対応を変える等、より細かな指導への実現に貢献している。

研究成果の概要（英文）：In Japan, chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS), which is known to be strongly related to CKD onset and progression, have become national public health issues. For this reason, it is critical to conduct research on traits related to CKD and MS (for instance BMI and cholesterol levels) to determine how much of the variation seen in the population is due to differences in the genome, as well as identify related genes. In this research project, we estimated the heritability, i.e. the variation in phenotypes that is due to variation in the genome, for a wide range of traits related to MS and CKD. We also developed computer programs to apply complex statistical models for the analysis of genomic data, and identified a number of associated genes. We have presented our results at international conferences on genetics and in the peer-reviewed scientific journal literature.

研究分野：ゲノミクス、生物統計学

キーワード：Regional heritability Metabolic syndrome Chronic kidney disease Japanese population

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病（CKD）は全国で約1,330万人が罹患していると推定され、透析を必要とする患者の数が30万人を超え増加傾向にある。CKDは膨大な治療費を必要とするだけでなく、心血管疾患や死亡の大きなリスクファクターであるため、CKDに関する形質の遺伝的要因の追究が急務であると考えられる。なお、CKDの発症・進行には生活習慣病や肥満など、メタボリックシンドローム（MS）が深く関連していることから、CKDの遺伝的な側面を理解するためにMSに関する形質を含めたゲノム解析を行うことがとりわけ重要であると考えられる。

従って、本研究ではMS及びCKDに関する形質に焦点を当て、ポリジェニックモデルを適用することで形質間の遺伝相関を推定するなど、ゲノム解析を行うこととした。なお、研究が比較的少ない日本人集団の遺伝的な特性を明らかにするのは特に重要であると考え、東日本大震災の被災地住民を本研究の解析の対象にすることで復興への貢献を図った。

2. 研究の目的

本研究では東北大学東北メディカル・メガバンク機構及びUKバイオバンクのデータを基に、MS及びCKDに関する形質をポリジェニックモデルを用いて①日本人集団（東日本大震災の被災地住民）・外国人集団の遺伝パラメーターを明らかにすること、②関与する染色体上の遺伝子群領域を同定すること、③集団の比較を行い、日本人の遺伝的特性を明らかにすること、④遺伝以外の要因（母数効果）を推定すること、を目的とした。

3. 研究の方法

本研究に必要なデータは東北大学東北メディカル・メガバンク機構及びUKバイオバンクへの申請を行い入手した。（ゲノム情報、表現型情報、属性情報）

統計的分析は以下のように行った。

- ・母数効果と変量効果を含む混合線形モデルを応用し、多形質モデルを適用した。
- ・分散共分散成分はREML法（制限付最尤推定法）を用いて推定した。
- ・染色体上の特定領域のSNP群（数十SNP）からなるゲノミック行列をモデルに適用し、特定領域の遺伝子群の効果をRegional Heritability Mapping法（RHM法）を用いて推定した。
- ・モデル解析は以下のソフトを中心に実行した：GCTA、PLINK、R。

4. 研究成果

CKD及びMSの関連形質は従来のゲノムワイド関連解析（いわゆるsingle-SNP GWAS）を中心に研究が進められてきた経緯があり、ポリジェニックモデルを用いた集団レベルでの解析事例が日本人集団においてはほとんどない。そのため、本研究の大きなポイントの一つは被災地住民の復興への貢献を図りつつ、日本の大規模な前向きコホートのポリジェニックモデルによるゲノム解析である。もう一つの大きなポイントはRHM法をヒトへ適用するためのコンピュータープログラムの開発とその実装である。RHM法は染色体上の特定領域の遺伝分散（即ち、遺伝子群の効果）を推定するための方法として開発されてきたが、遺伝的要因を発見するという目的でヒトへ適用する研究事例が世界的に見てもない。本研究の成果はこの2点を強く反映しているが、主な研究成果は下記のとおりである。

① 集団レベルでの遺伝率の推定値について

本研究ではまずMS及びCKDに関する17個の形質において、各形質の遺伝パラメーター（遺伝率や遺伝相関など）の推定を行った。解析結果の詳細な内容は国際会議で発表し[1]、また（査読付きの）国際学術ジャーナルで研究論文[2]としてまとめているが、東北大学東北メディカル・メガバンク機構のデータを基に計算した日本人集団における遺伝率の推定値（図1）は、日本とヨーロッパとでは環境要因と遺伝的な背景が異なるにもかかわらず、UKバイオバンクにおける遺伝率の推定値とおおむね一致していることが分かった。また、解析を行うにあたり、遺伝以外の要因を母数効果としてモデルに含めることで、推定することができた。

② 形質間の遺伝相関について

上記の17個の形質について、各形質のペア（全136ペア）において形質間の遺伝相

関の推定を行った。これらの推定値についても [2] で発表しているが、遺伝率の解析結果とは違い、日本人集団と外国人集団とでは腎機能関連形質—体脂肪関連形質の形質ペアにおいては差が認められる結果となった。日本人集団における遺伝相関に関する研究が少ないため、この違いの原因についてさらなる研究を追求する必要があるが、日本人集団における BMI の増加が脂肪肝疾患のリスクを欧米人集団以上に高めるなどの先行研究の結果から考えると、日本人集団における独特の現象の可能性があると考える。

③ RHM 法のヒトへの適用を目的としたプログラム開発と実装
ヒトにおける遺伝要因の同定を目的として染色体上の特定領域の遺伝子群の効果を推定する方法 (RHM 法) を実装するためのプログラムを開発し様々な形質のゲノム解析を行った。その結果は [3] [4] [5] [6] でまとめているが、具体的な研究成果は下記のとおりである。

形質	遺伝率	標準誤差
収縮期血圧	0.089	0.031
拡張期血圧	0.131	0.031
中性脂肪	0.196	0.031
HDLコレステロール	0.324	0.031
身長	0.536	0.031
体重	0.256	0.032
BMI	0.248	0.032
腹囲	0.209	0.032
腹囲身長比	0.238	0.032
尿中クレアチニン	0.044	0.024
尿中クロール	0.060	0.023
尿中カリウム	0.033	0.023
シスタチンC	0.260	0.025
血中クレアチニン	0.252	0.025
尿酸	0.301	0.024
尿素窒素	0.138	0.024
ヘモグロビン	0.204	0.026

図 1. MS及びCKD関連形質の遺伝率

あ) RHM 法を上記のプログラムで適用することで、腹囲身長比、シスタチン C、中性脂肪などの形質において、関与する遺伝子の同定に成功した (図 2)。

い) その結果として、ヒトにおける遺伝要因の同定には RHM 法が有用な方法であることを示した。

う) ゲノムワイドの有意水準を超える領域をはじめとして、各特定領域の遺伝子群の遺伝率の推定を行うことができた (図 3)。一つの例として、中性脂肪における *APOA1* (第 11 染色体) を含めた領域の遺伝率を 6%程度と推定した。

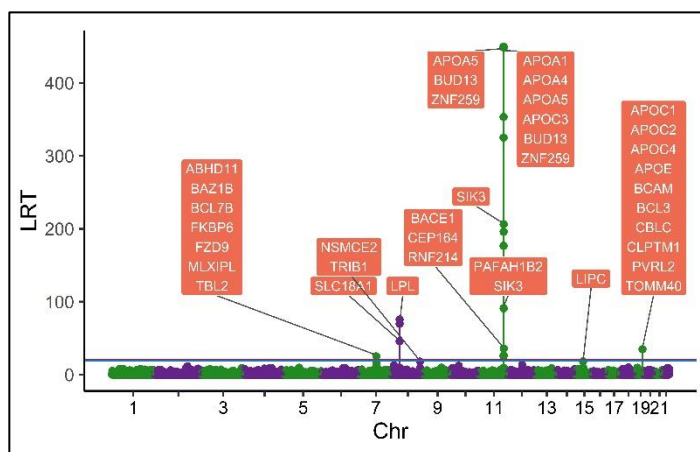


図 2. 中性脂肪の RHM 解析結果

え) 腹囲身長比の解析において、RHM 解析で *GIT2/GLTP* (第 12 染色体) を含める領域が有意水準を超えたのに対し、従来の GWAS 解析ではこれらの遺伝子を同定することができなかった。この結果から、従来の GWAS 解析では発見が不可能な遺伝子が RHM 法では同定可能であることを証明した。

これらの研究成果を受け、本研究は今後のヒトにおけるゲノム解析において GWAS のみならず、RHM 法を導入することで様々な形質・疾患において新規遺伝要因の同定が期待できることを示し、RHM 法の利用拡大に努めていきたいと考える。

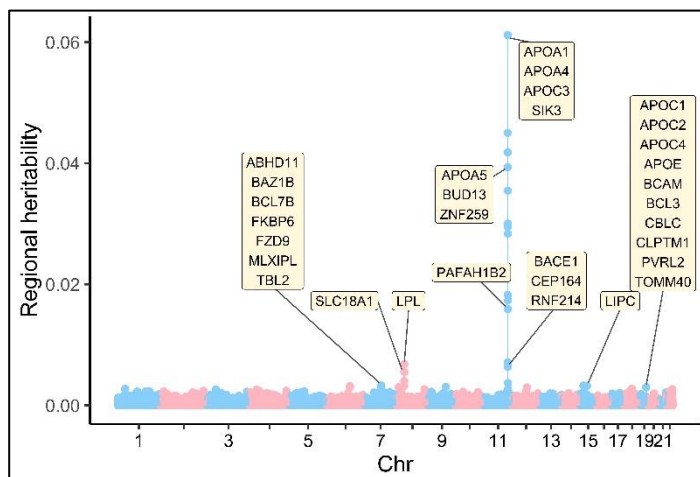


図 3. 中性脂肪における各領域の遺伝率

5. 引用文献

[1] Gervais O., Kawai Y., Khor S-S., Ueno K., Hitomi Y., Wang Y-Y., Tokunaga K., Nagasaki M. Heritability of traits related to metabolic syndrome and chronic kidney disease in a large-scale cohort from Northeast Japan. A Century of Genetics. November 2019. Edinburgh, UK.

[2] Gervais O., Ueno K., Kawai Y., Hitomi Y., Misawa K., Teraguchi S., Wang Y-Y., Tokunaga K., Nagasaki M. (2020) Genomic heritabilities and correlations of 17 traits related to obesity and associated conditions in the Japanese population. G3: Genes | Genomes | Genetics. doi:10.1534/g3.120.401242.

[3] Gervais O., Misawa K., Harada Y., Mimori T., Kawai Y., Tokunaga K., Nagasaki M. The genetics of obesity: Polygenic model analysis of Waist-to-Height ratio in a Japanese population. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. October 2018. Yokohama, Japan.

[4] Gervais O., Misawa K., Harada Y., Mimori T., Kawai Y., Tokunaga K., Nagasaki M. Regional genomic heritability analysis of waist circumference in a Japanese population. American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting. October 2018. San Diego, USA.

[5] Gervais O., Kawai Y., Khor S-S., Ueno K., Hitomi Y., Wang Y-Y., Tokunaga K., Nagasaki M. Linear mixed model analysis of Cystatin C in the Japanese population. 日本人類遺伝学会第 64 回大会. November 2019. Nagasaki, Japan.

[6] Gervais O., Kawai Y., Khor S-S., Ueno K., Hitomi Y., Wang Y-Y., Tokunaga K., Nagasaki M. Triglyceride concentration in the Japanese population: A polygenic model analysis. American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting. October 2019. Houston, USA.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Gervais O., Ueno K., Kawai Y., Hitomi Y., Misawa K., Teraguchi S., Wang Y-Y., Tokunaga K., Nagasaki M.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Genomic Heritabilities and Correlations of 17 Traits Related to Obesity and Associated Conditions in the Japanese Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 G3: Genes Genomes Genetics	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1534/g3.120.401242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Gervais Olivier
2. 発表標題 Regional genomic heritability analysis of waist circumference in a Japanese population
3. 学会等名 American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Gervais Olivier
2. 発表標題 The genetics of obesity: Polygenic model analysis of Waist-to-Height ratio in a Japanese population
3. 学会等名 Japan Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Gervais Olivier
2. 発表標題 Regional genomic heritability analysis of waist circumference in a Japanese population
3. 学会等名 American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gervais Olivier
2. 発表標題 Linear mixed model analysis of Cystatin C in the Japanese population
3. 学会等名 Japan Society of Human Genetics 64rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gervais Olivier
2. 発表標題 Heritability of traits related to metabolic syndrome and chronic kidney disease in a large-scale cohort from Northeast Japan
3. 学会等名 A Century of Genetics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----